

## Diaminopyrimidines, pharmaceutical compositions containing them and their use as antibacterial

**Publication number:** CN1203600

**Publication date:** 1998-12-30

**Inventor:** MASCIADRI R (CH)

**Applicant:** HOFFMANN LA ROCHE (CH)

**Classification:**

- International: **A61K31/00; A61K31/505; A61K31/506; A61P31/00; A61P31/04; C07D239/48; C07D239/49; C07D311/64; C07D405/06; A61K31/00; A61K31/505; A61K31/506; A61P31/00; C07D239/00; C07D311/00; C07D405/00; (IPC1-7): C07D405/06; A61K31/505; C07D239/49; C07D311/64**

- European: C07D239/48B5A; C07D311/64; C07D405/06

**Application number:** CN19961098783 19961122

**Priority number(s):** CH19950003425 19951204

**Also published as:**



WO9720839 (A1)

EP0866791 (A1)

US5773446 (A1)

EP0866791 (A0)

BR9611871 (A)

more >>

**Report a data error here**

Abstract not available for CN1203600

Abstract of corresponding document: **WO9720839**

Diaminopyrimidines of general formula (I) wherein either R<1> signifies straight-chain C5-10-alkyl, branched C3-5-alkyl, C3-6-cycloalkyl or C3-5- omega -carboxyalkyl and R<2> and R<3> signify C1-5-alkyl; or R<1> signifies hydrogen, R<2> signifies C3-5- omega -carboxyalkyl and R<3> signifies C1-5-alkyl; and their pharmaceutically acceptable acid addition salts have antibiotic properties and can be used in the control or prevention of infectious diseases.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl<sup>6</sup>



[12] 发明专利申请公开说明书

C07D405 / 06  
A61K 31 / 505 C07D311 / 64  
C07D239 / 49

[21] 申请号 96198783.9

[43]公开日 1998 年 12 月 30 日

[11] 公开号 CN 1203600A

[22]申请日 96.11.22

[30]优先权

[32]95.12.4 [33]CH[31]3425 / 95

[86]国际申请 PCT / EP96 / 05151 96.11.22

[87]国际公布 WO97 / 20839 英 97.6.12

[85]进入国家阶段日期 98.6.4

[71]申请人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72]发明人 R·马斯西亚德里

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标  
事务所  
代理人 李华英

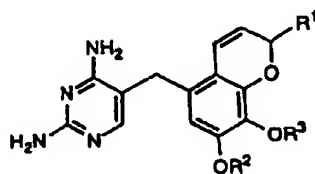
权利要求书 3 页 说明书 17 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 二氨基嘧啶,含它们的药物组合物和其作为抗菌药物的用途

[57]摘要

通式 I 的二氨基嘧啶类,

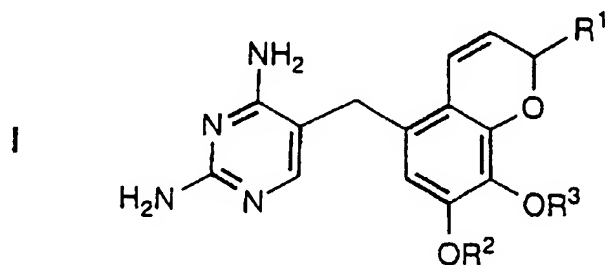
其中或者 R<sup>1</sup> 表示直链的 C<sub>3-10</sub>-烷基, 支链的 C<sub>3-5</sub>-烷基, C<sub>3-6</sub>-环烷基或 C<sub>3-5</sub>-ω-羧烷基而 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 表示 C<sub>1-5</sub>-烷基; 或者 R<sup>1</sup> 表示氢, R<sup>2</sup> 表示 C<sub>3-5</sub>-ω-羧烷基而 R<sup>3</sup> 表示 C<sub>1-5</sub>-烷基; 和它们的药物可接受的酸加成盐具有抗菌特性并且可用于控制和预防传染病。



3

# 权 利 要 求 书

## 1. 通式 I 的化合物



其中,

或者  $R^1$  表示直链的  $C_{5-10}$ -烷基, 支链的  $C_{3-5}$ -烷基,  $C_{3-6}$ -环烷基或  $C_{3-5}-\omega$ -羧烷基而  $R^2$  和  $R^3$  表示  $C_{1-5}$ -烷基;

或者  $R^1$  表示氢,  $R^2$  表示  $C_{3-5}-\omega$ -羧烷基而  $R^3$  表示  $C_{1-5}$ -烷基; 和它们的药物可接受的酸加成盐。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中  $R^1$  表示直链的  $C_{5-10}$ -烷基, 支链的  $C_{3-5}$ -烷基,  $C_{3-6}$ -环烷基或  $C_{3-5}-\omega$ -羧烷基。

## 3. 化合物

(RS) - 5 - (2-环丙基-7, 8-二甲氧基-2H-1-苯并吡喃-5-基-甲基)-嘧啶-2, 4-二胺,

(RS) - 4 - [5 - (2, 4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-7, 8-二甲氧基-2H-1-苯并吡喃-2-基]-丁酸,

(RS) - 5 - (7, 8-二甲氧基-2-戊基-2H-1-苯并吡喃-5-基-甲基)-嘧啶-2, 4-二胺,

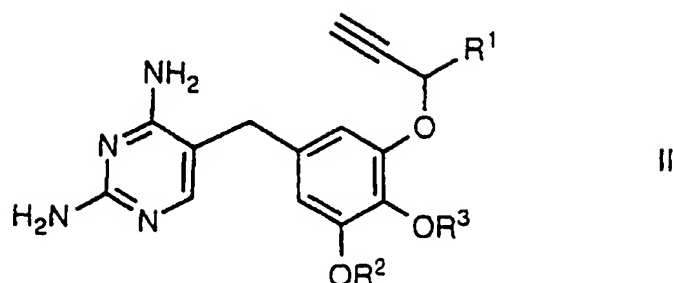
(RS) - 5 - (2-异丙基-7, 8-二甲氧基-2H-1-苯并吡喃-5-基甲基)-嘧啶-2, 4-二胺和

4 - [5 - (2, 4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-8-甲氧基

98.05.04

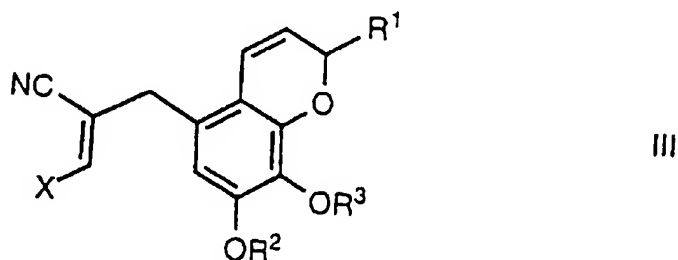
- 2H - 1 - 苯并吡喃 - 7 - 基氧基] - 丁酸。

4. 式 II 的化合物



其中  $R^1$ ,  $R^2$  和  $R^3$  具有权利要求 1 中所给出的意义。

5. 式 III 的化合物

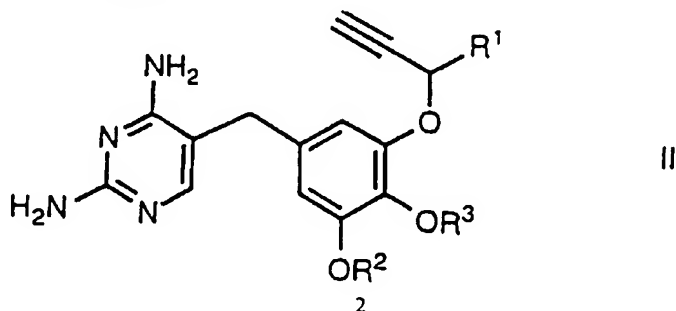


其中  $R^1$ ,  $R^2$  和  $R^3$  具有权利要求 1 中所给出的意义而 X 代表一离去基团。

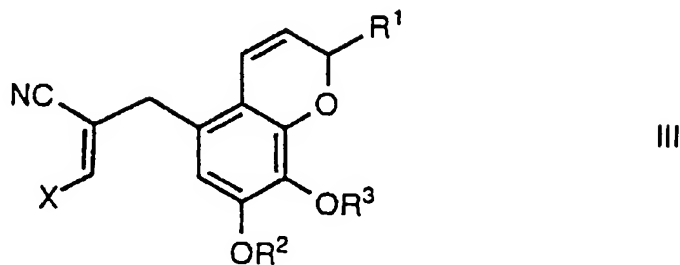
6. 根据权利要求 1 - 3 任何一个的化合物, 用作药物。

7. 一种生产权利要求 1 - 3 的化合物的方法, 此方法包括

a) 环化式 II 的化合物



其中  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  具有上面的意义；或者  
b) 将式 III 的化合物



其中  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  具有上面的意义而 X 代表一离去基团，  
与脞反应并解离除去存在的保护基，  
而且，如果希望，把这样得到的式 I 的化合物转化成药用盐。

8. 含有根据权利要求 1 - 3 任何一个的化合物和治疗惰性的载体的药物。

9. 根据权利要求 1 - 3 任何一个的化合物作为药物的用途，尤其在传染性疾病中。

10. 根据权利要求 1 - 3 任何一个的化合物在生产抗菌活性的药物中的用途。

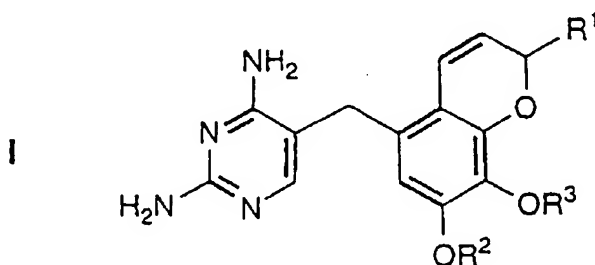
11. 如在上文所述的本发明。

# 说明书

二氨基嘧啶，含它们的药物组合物

和其作为抗菌药物的用途

本发明涉及通式 I 的化合物



其中，

或者  $R^1$  表示直链的  $C_5-10$ -烷基、支链的  $C_3-5$ -烷基、 $C_3-6$ -环烷基或  $C_3-5-\omega$ -羧烷基而  $R^2$  和  $R^3$  表示  $C_1-5$ -烷基；  
或者  $R^1$  表示氢、 $R^2$  表示  $C_3-5-\omega$ -羧烷基而  $R^3$  表示  $C_1-5$ -烷基；  
以及它们的药物可接受的酸加成盐。

这些化合物是新的并且具有宝贵的抗菌特性。它们可用于控制或预防传染性疾病。尤其是，它们表现出显著的抗细菌活性，甚至对多重耐药性的革兰氏阳性菌株以及对机会致病菌如卡氏肺囊虫。该化合物还可与已知的抗菌活性物质联合给药，并因此表现出协同作用。典型的联合伙伴是例如磺胺，它们可以以不同的比例与式 I 的化合物或它们的盐混合。

本发明的目的是式 I 的化合物、它们易水解的酯和药物可接受的盐本身以及作为治疗活性物质的用途；基于这些物质的药物，选择性地与磺胺联合，以及它们的生产；这些物质作为药物的用途和抗细菌活性药物的生产；以及式 I 化合物和它们的药物可接受的盐类的生产和用于其生产的中间体。

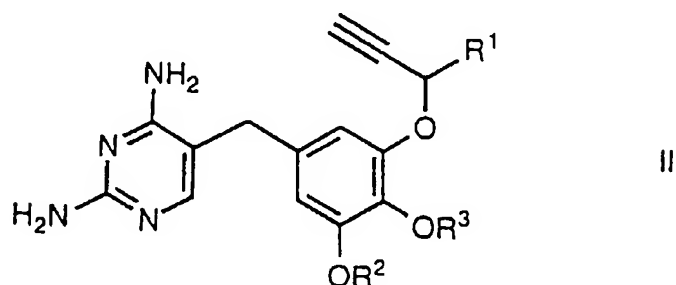
术语  $C_1-5$ 、 $C_3-5$  和  $C_5-10$  表示上述基团中碳原子的数目。  $C_1$

-5-烷基基团的例子是甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基和其异构体以及正戊基和其异构体。环丙基、环丁基、环戊基和环己基是  $C_3-6$ -环烷基基团的例子。正戊基、正己基和正庚基是直链的  $C_5-10$ -烷基基团的例子。异丙基、仲丁基和戊基是支链的  $C_3-5$ -烷基基团的例子。 $\omega$ -羧丙基是一个优选的  $C_3-5-\omega$ -羧烷基基团。

一组优选的式 I 化合物包括那些其中  $R^1$  表示直链  $C_5-10$ -烷基、支链  $C_3-5$ -烷基、 $C_3-6$ -环烷基或  $C_3-5-\omega$ -羧烷基。

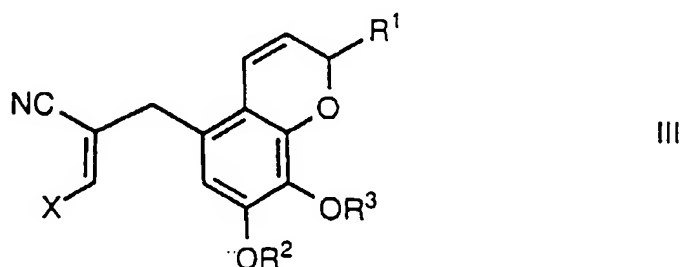
可根据本发明生产式 I 的化合物，通过

a) 环化式 (II) 化合物



其中  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  具有上面的意义；或者

b) 将式 (III) 的化合物



其中  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  具有上面的意义而 X 代表一离去基团，与脎反应并解离除去存在的保护基，



而且，如果希望，把一种如此获得的式 I 的化合物转化成一种药用盐。

根据各种方法 a) 的环化可按照在某种意义上本身已知的方法进行，例如通过加热式 II 的化合物，方便地 在高沸点溶剂如 N，N - 二乙基苯胺、聚乙二醇 400、硝基苯、邻二氯苯或二苯醚中，例如达到约 180 - 220 °C；或通过 在一种氯化了的溶剂中在约 20 - 120 °C 用银或汞盐处理它，在这方面参看 W. K. Anderson 和 E. J. Lavoie，有机化学杂志，38，3832 (1973)，化学评论，84，221 - 223 (1984) 以及 S. M. Daluge, P. M. skonezny, EP 0051879 (11.11.1981)。

根据各种方法 b) 的反应还可按照在某种意义上本身已知的方式进行(参看例如 P. S. Manchand 等人，有机化学杂志，57，3531 - 3535 (1992))。烷基基如甲氧基、芳氧基如苯氧基和吗啉代是离去基团 X 的例子。

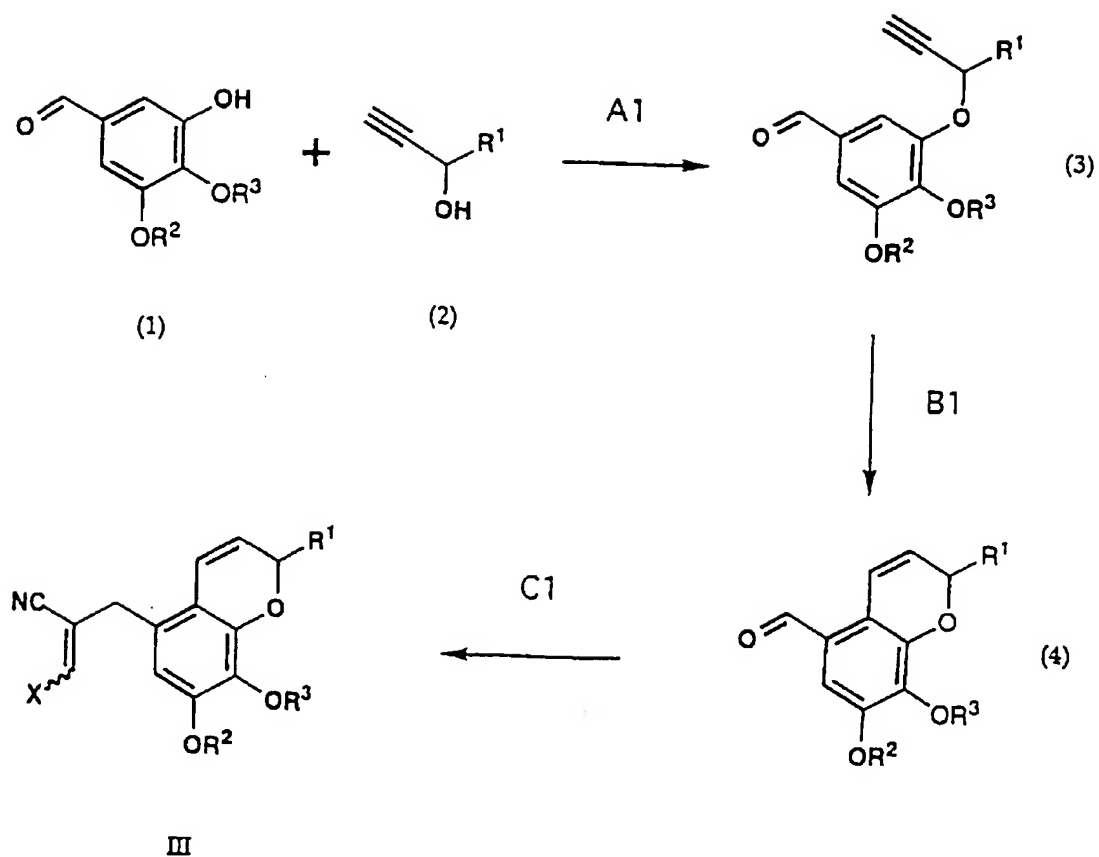
式 I 的化合物，它与有机和无机酸形成药物可接受的酸加成盐。式 I 的化合物的酸加成盐的例子是与无机酸的盐，例如氢卤酸如氢氟酸、氢溴酸和氢碘酸，硫酸、硝酸、磷酸等，与有机磺酸的盐，例如与烷基 - 和芳基磺酸如甲磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸等，以及与有机羧酸的盐，例如与乙酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、苯甲酸、水杨酸、抗坏血酸等。

含一个羧基的式 I 的化合物还与碱形成药物可接受的盐。这样的式 I 化合物的盐的例子是碱金属盐，例如钠和钾盐、铵盐，与有机碱的盐，例如与胺如二异丙基胺、苄基胺、二苄基胺、三乙醇胺、三乙胺、N，N - 二苄基 - 1，2 - 乙二胺、N - 甲基吗啉、吡啶、哌嗪、N - 乙基哌啶、N - 甲基 - D - 葡萄糖胺和普鲁卡因，或与氨基酸如精氨酸和赖氨酸。

式 II 和 III 的化合物是新的，而且也是发明的目的。它们可根据下面的反应流程图制备，其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和 X 具有上面的意义。



反应流程图 1



### 反应 A1

此反应可按照本身已知的方法进行（参看例如 O. Mitsunobu, 合成 1981, 1）。优选在惰性溶剂例如二氯甲烷、四氢呋喃或甲苯中，在  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  到  $+50\text{ }^{\circ}\text{C}$  的温度范围，在三苯胺和偶氮二羧酸二烷基酯的存在下进行。当可使用炔丙基卤或相应于醇（2）的甲苯磺酸酯的情

况下，还可进行通常的酚基基团的烷基化（参看反应 D3）。

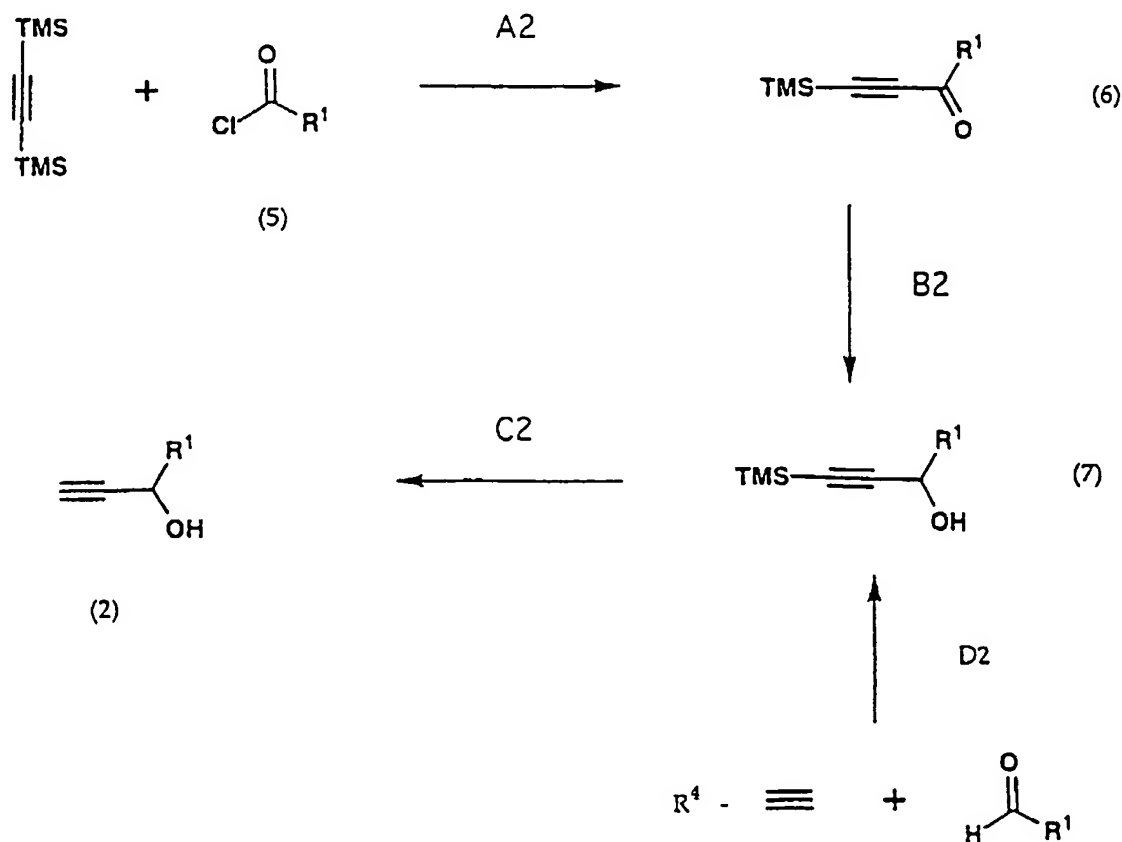
### 反应 B1

此反应还可按照本身已知的方法，与上述的生产式 I 化合物的各种方法 a) 相似地进行。

### 反应 C1

此反应也可按照本身已知的方法进行。优选在惰性溶剂如二甲亚砜、N, N-二甲基甲酰胺等等，在 20 °C 到 100 °C 的温度范围，在强碱如叔丁基钾或氢化钠的存在下进行，参看例如 P. S. Manchand 等，有机化学杂志，57，3531 - 3535 (1992)。

反应流程图 2



### 反应 A2

此反应也可按照本身已知的方法进行（参看 D. R. M. Walton 和 F. Waugh，有机金属化学杂志，37，45 (1972) 和 K. C. Nicolaou 等，美国化学会志，106，3548 (1984)）。优选在惰性溶剂如二

氯甲烷中，在  $-30^{\circ}\text{C}$  到  $0^{\circ}\text{C}$  的温度范围，在化学计算量的氯化铝和双（三甲基甲硅烷基）-乙炔的存在下进行。

### 反应 B2

此反应也可按照本身已知的方法进行（参看 A. L. Gemal 和 J. -L. Luche，美国化学会志，103，5454（1981））。

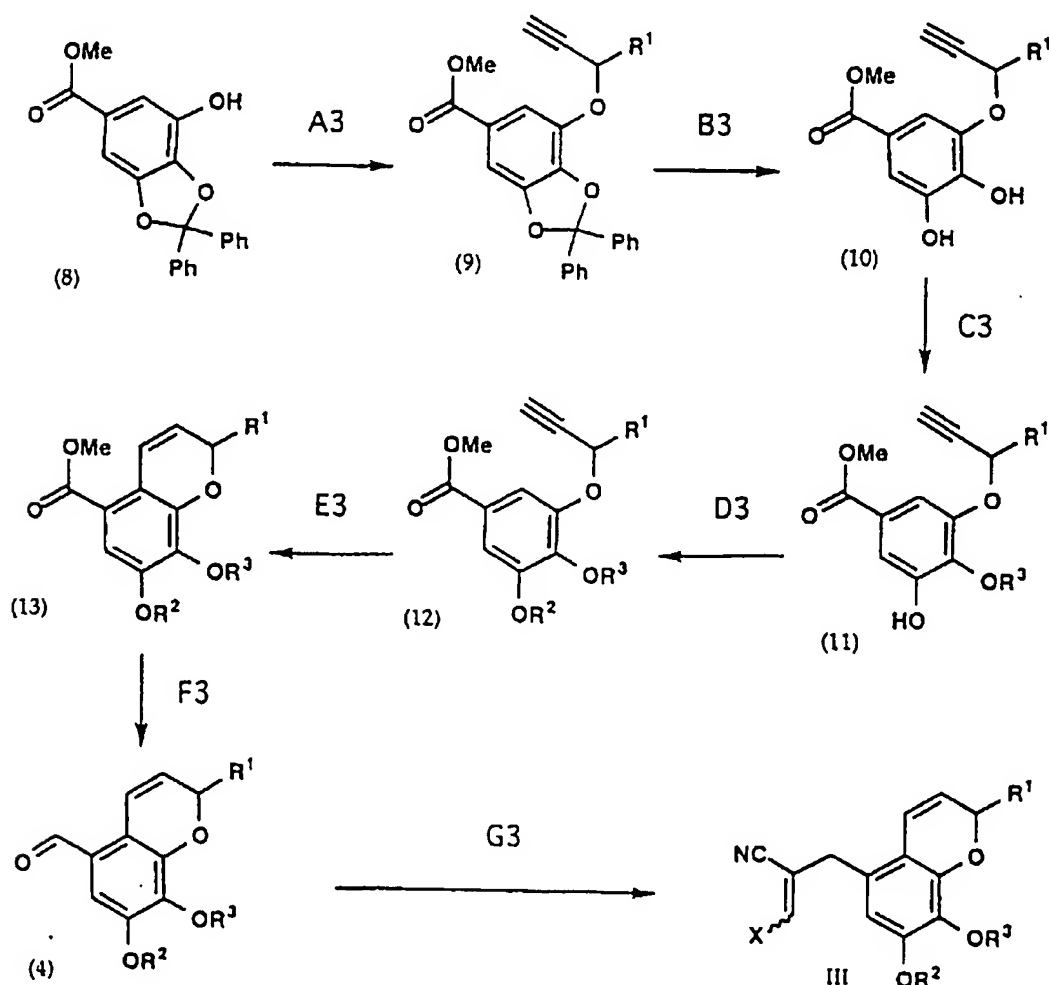
### 反应 C2

此反应也可按照本身已知的方法进行。

### 反应 D2

此反应也可按照本身已知的方法进行，参看 J. A. Katzenellenbogen 等，有机化学杂志，54，2624（1991）（对  $\text{R}^4$  = 四甲基甲硅烷基）和 K. Mori 等，liebigs Ann. 1991, 529。

反应流程图 3



### 反应 A3

此反应与反应 A1 类似地进行。

起始原料 (8) 是已知的, 参看 L. Jurd, 美国化学会志, 81, 4606 (1959)。

### 反应 B3

此反应也可按照本身已知的方法进行。优选地, 化合物 (9) 在惰性溶剂如二氯甲烷、四氢呋喃或甲苯中用质子酸如盐酸、硫酸或三氟乙酸在水的存在下在 20 °C 到 100 °C 的温度范围处理。

### 反应 C3

在化合物 (11) 中 4-羟基基团的选择性烷基化可通过与烷基碘在弱碱如碳酸氢钠的存在下在 0 °C 到 30 °C 在对质子惰性的偶极溶剂如 N, N-二甲基甲酰胺中反应完成。

### 反应 D3

此反应也可按照本身已知的方法进行。它可用烷基卤或者在惰性溶剂如二甲亚砜、N, N-二甲基甲酰胺等等中, 在 10 °C 到 50 °C 的温度范围, 在强碱如叔丁基钾或氢化钠的存在下进行, 或者在极性溶剂如丙酮、2-丁酮等等中, 在 50 °C 到 100 °C 的温度范围, 在碳酸钾的存在下进行。

### 反应 E3

此反应也可按照本身已知的方法, 与上面涉及的各种方法 a) 类似地进行。

### 反应 F3

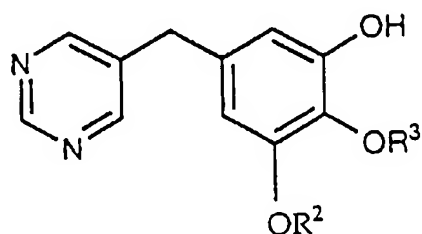
此反应可按照本身已知的方法以一步或以两步进行。一步法 (参看

R. Kanazawa 和 T. Tokoroyama, 合成 1976, 526) 优选在  $-30^{\circ}\text{C}$  到  $10^{\circ}\text{C}$  进行。两步法包括用氢化铝如 DIBALH 或 REDAL 彻底还原成相应的醇和随后用活性二氧化锰或通过 Swern 氧化用二甲亚砆/草酰氯重新氧化成醛。

### 反应 G3

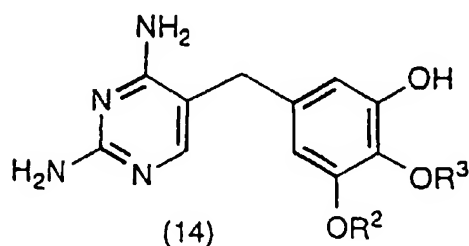
此反应与反应 C1 相对应。

式 II 的化合物可从式



的化合物制备, 而且式 (2) 的化合物类似于反应 A1。

式 II 的化合物可从式 (2) 和 (14) 的化合物与反应 A1 类似地制备。



此外, 化合物 II 和 III 的制备叙述于实施例中。

如已述及的, 式 I 的化合物及其药物可接受的盐具有宝贵的抗细菌特性。它们对大量的病原微生物如金黄色葡萄球菌、卡氏肺囊虫等依靠其在抑制细菌的二氢叶酸还原酶 (DHFR) 方面的作用而显示活性。



这种酶的抑制作用是作为抗细菌活性的量度。其确定是利用 Bacanari 和 Joyner 的方法 (生物化学, 20, 1710 (1981)); 还参看 P. G. Hartman 等, FEB 242, 157 - 160 (1988)。

IC<sub>50</sub> 值 (抑制 50 % 酶的浓度) 通过曲线图解确定。

下表包含由式 I 所定义的化合物类的代表性化合物所获得的并在上面的试验中确定的抑制浓度。给出了对纯化了的参照菌株金黄色葡萄球菌 ATCC 25923 的 DHFR 以及对纯化了的多重耐药性菌株金黄色葡萄球菌 157/4696 的 DHFR 的 IC<sub>50</sub> 值 (μM)。第三栏表示对纯化了的机会致病菌卡氏肺囊虫的 DHFR 的 IC<sub>50</sub> 值 (μM)。还给出了三甲氧苄二氢嘧啶 (TMP) 的抑制常数作为对照。

化合物 实施例序号	金黄色葡萄球菌 ATCC 25923	金黄色葡萄球菌 157/4696	卡氏肺囊虫
6	0.005	0.770	0.220
7	0.016	0.850	2.800
8	0.001	1.000	1.000
9	0.001	0.900	3.000
10	0.005	0.520	0.040
TMP	0.007	2.250	5.500

根据发明的产品可用作药物, 例如以药物制剂的形式经肠的或不经肠的给药。例如, 根据发明的产品可口服, 例如以片剂、包衣片剂、糖衣丸、硬和软明胶胶囊、溶液、乳剂和悬浮液的形式, 直肠地, 例如以栓剂的形式, 或不经肠的, 例如以注射液的形式给药。

药物制剂的生产可以用本领域任何熟练技术人员所熟悉的方式进行, 通过把根据发明的物质, 可选择性地与其它治疗上有用的物质联合, 与适当的、无毒、惰性、治疗上可配伍的固体或液体载体物质以及, 如果需要, 通常的药物辅料一起制成盖仑氏给药形式。

无机和有机载体物质都适合作这样的载体物质。因此, 例如乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐可用作片剂、包衣片剂、



糖衣丸和硬明胶胶囊的载体物质。适于软明胶胶囊的载体是，例如，植物油、蜡、脂肪以及半固体和液体多元醇（然而，根据有效成分的特性，在软明胶胶囊的情况下不需要任何载体）。适合于生产溶液和糖浆的载体物质是，例如，水、多元醇、蔗糖、转化糖和葡萄糖。适合于注射液的载体物质是，例如，水、醇、多元醇、甘油和植物油。适合于栓剂的载体物质是，例如，天然的或硬化的油、蜡、脂肪以及半液体或液体多元醇。

通常的防腐剂、助溶剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、香味剂、改变渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂和抗氧化剂作为药物辅料要进行考虑。

对不经肠的给药，式 I 的化合物和它们的盐分别优选以冻干品和干燥粉末提供，用来以通常的载体如水或等渗的盐水稀释。

式 I 的化合物表现出高抗细菌活性和，分别地，与磺胺联合的显著的协同作用以及好的耐受性。它们抑制细菌的二氢叶酸还原酶并且加强磺胺如磺胺异噁唑、磺胺间二甲氧嘧啶、磺胺甲基异噁唑、4-磺胺基-5, 6-二甲氧基-嘧啶、2-磺胺基-4, 5-二甲基-嘧啶或磺胺噻唑啉、磺胺嘧啶、磺胺间甲氧嘧啶、2-磺胺基-4, 5-二甲基-异噁唑以及其它与叶酸的生物合成有关的酶抑制剂如蝶啶衍生物的抗细菌活性。

根据本发明的一种或更多种化合物与磺胺的这种联合要考虑人用药的口服、直肠和不经肠的给药。化合物 I 与磺胺的比例可在广泛的范围内变化；它等于，例如在 1: 40（重量份）到 1: 1（重量份）之间；优选的比例是 1: 10 到 1: 2。

因此，例如，一个药片可含 80mg 的一种根据本发明的化合物 I 和 400mg 的磺胺甲基异噁唑，对儿童一片药片可含 20mg 的一种根据本发明的化合物 I 和 100mg 的磺胺甲基异噁唑；糖浆（每 5ml）可含 40mg 的化合物 I 和 200mg 的磺胺甲基异噁唑。

对成年人考虑根据本发明的式 I 的化合物的一日剂量大约是 0.2g 到约 2g。



下面的实施例更详细地阐述发明。实施例 1 - 4 叙述式 II 和 III 的起始原料的制备，而实施例 5 - 10 的叙述式 I 的化合物的生产。给出的温度为摄氏温度。

#### 实施例 1

化合物 (2) 的制备:

a) 在氩气氛下将 29.3g 的氯化铝 (III) 悬浮于 300ml 的二氯甲烷中并冷却至  $-30^{\circ}\text{C}$ 。在 15 分钟内于  $-30^{\circ}\text{C}$  加 44.2ml 双 (三甲基硅烷基) 乙炔和 18.3ml 环丙烷甲酰氯的溶液。使反应混合物加温至  $-10^{\circ}\text{C}$ ，倾倒入 250ml 3N HCl 和 500g 冰的剧烈搅拌的混合物中，再搅拌 10 分钟，最后用  $2 \times 750\text{ml}$  己烷萃取。有机相连续地用每次 750ml 的饱和 NaCl、 $\text{NaHCO}_3$  和 NaCl 洗涤。干燥有机相并蒸发。在  $95^{\circ}\text{C}/14$  毫巴蒸馏粗产物得到无色油状 1-环丙基-3-三甲基硅烷基-丙-2-炔-1-酮。

b) 向在 170ml 甲醇中的 16.6g 的 (RS) - 1-环丙基-3-三甲基硅烷基-丙-2-炔-1-酮的溶液中加入 37.3g 氯化铯七水化合物，在  $20^{\circ}\text{C}$  搅拌混合物直到全部溶解。然后小心地分批加 1.9g 硼氢化钠，以避免过多的发泡。产生的白色悬浮液冷却至  $10^{\circ}\text{C}$ ，用 50ml 1N HCl 处理，然后用 150ml 冰-水稀释。此混合物用  $2 \times 400\text{ml}$  己烷萃取。己烷相用 300ml 冰-水洗涤，干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并蒸发。在  $106^{\circ}\text{C}/14$  毫巴蒸馏粗产物得到浅黄色油状 (RS) - 1-环丙基-3-三甲基硅烷基-丙-2-炔-1-醇。

c) 将 7.8g (RS) - 1-环丙基-3-三甲基硅烷基-丙-2-炔-1-醇溶解于 80ml 的甲醇中，用 0.64g 碳酸钾处理并在  $20^{\circ}\text{C}$  搅拌 3 小时。然后，于 200 毫巴/ $40^{\circ}\text{C}$  在旋转蒸发仪上除去甲醇。将残余物溶解于 80ml 乙醚中并用 80ml 冰-水萃取。粗产物在 14 毫巴/ $60^{\circ}\text{C}$  蒸馏 (危险，爆炸!)。得到无色油状 (RS) - 1-环丙基-丙-2-炔-1-醇。

d) 与实施例 1a) 类似，从戊二酸一甲酯酰氯得到了 5-氧代-7-三甲基硅烷基-庚-6-炔酸甲酯。



e)与实施例 1b)类似, 从 5 - 氧代 - 7 - 三甲基硅烷基 - 庚 - 6 - 炔酸甲酯得到了 (RS) - 5 - 羟基 - 7 - 三甲基硅烷基 - 庚 - 6 - 炔酸甲酯。

f)与实施例 1c)类似, 从 (RS) - 5 - 羟基 - 7 - 三甲基硅烷基 - 庚 - 6 - 炔酸甲酯得到了 (R) - 5 - 羟基 - 庚 - 6 - 炔酸甲酯。

## 实施例 2

化合物 (3) 的制备:

a)在氩气下将 7.3g 3, 4 - 二甲氧基 - 5 - 羟基苯甲醛、6.9g (RS) - 1 - 环丙基 - 3 - 三甲基硅烷基 - 丙 - 2 - 炔 - 1 - 醇和 10.5g 三苯膦溶解于 60ml 甲苯中并冷却至 5 °C。在 50 分钟内于 5 °C 向其中缓慢滴加在 20ml 甲苯中的 6.9ml 偶氮二羧二乙酯的溶液。产生的反应混合物直接在硅胶上在甲苯中色谱法分离。得到 4.2g 的黄色油状物 (HPLC 80 %)。将其溶于 40ml 甲醇中并在 20 °C 用 553mg 碳酸钾搅拌 3 小时。用每次 2 × 50ml 的乙酸乙酯和水进行萃取。为了结晶, 将其溶于 10ml 热的乙酸乙酯中, 然后用 20ml 己烷稀释。得到 (RS) - 3 - (1 - 环丙基 - 丙 - 2 - 炔基氧基) - 4, 5 - 二甲氧基 - 苯甲醛, 为白色晶体。

b)在氩气下将 63.6g 3, 4 - 二甲氧基 - 5 - 羟基 - 苯甲酸甲酯 (E. Spath 和 H. Poder, Monatsh. fur Chemie, 43, 93 (1923))、38.5g (RS) - 1 - 环丙基 - 丙 - 2 - 炔 - 1 - 醇和 118g 三苯膦溶解于 600ml 甲苯中并冷却至 5 °C。在 90 分钟内于 5 °C 向其中缓慢滴加在 150ml 甲苯中的 70ml 偶氮二羧酸二乙酯的溶液。混合物在 5 °C 再搅拌 1 小时, 在 20 °C 搅拌 3 小时。然后, 在旋转蒸发器上蒸除 300ml 甲苯, 得到的悬浮液在冰浴中搅拌 30 分钟。滤除分离的氧化三苯膦, 滤液蒸发。产生的油状物用己烷/乙酸乙酯 4: 1, 然后 3: 1 在硅胶上进行色谱分离。从乙醚和己烷中进行结晶。得到 (RS) - 3 - (1 - 环丙基 - 丙 - 2 - 炔基氧基) - 4, 5 - 二甲氧基 - 苯甲酸甲酯, 为白色晶体。

c)与实施例 2a)类似, 从 (RS) - 5 - 羟基 - 7 - 三甲基硅烷基 - 庚 - 6 - 炔酸甲酯得到了 (RS) - 5 - (5 - 甲酰基 - 2, 3 - 二

甲氧基-苯氧基)-庚-6-炔酸甲酯。

d)与实施例 2a)类似,从 (RS)-1-辛炔-3-醇得到了 (RS)-3,4-二甲氧基-5-(1-戊基-丙-2-炔基氧基)-苯甲醛。

e)与实施例 2a)类似,从 (RS)-4-甲基-1-戊炔-3-醇得到了 (RS)-3-(1-异丙基-丙-2-炔基氧基)-4,5-二甲氧基-苯甲醛。

f)与实施例 2a)类似,从 (RS)-5-甲基-1-己炔-3-醇得到了 (RS)-3-(1-异丁基-丙-2-炔基氧基)-4,5-二甲氧基-苯甲醛。

### 实施例 3

化合物 (4) 的制备:

a)将 33.5g(RS)-3-(1-环丙基-丙-2-炔基氧基)-4,5-二甲氧基-苯甲酸甲酯溶解于 330ml 的 N,N-二乙基苯胺中,在氩气下加热至 200 °C 并在 200 °C 再搅拌 5 小时。于 90 °C/1 毫巴蒸除溶剂,萃取残余物: 2 × 1.5 升乙醚, 2 × 1.5 升 1N HCl, 2 × 1.5 升饱和 NaCl。得到的油状物用甲苯,然后甲苯/乙酸乙酯 9:1 通过硅胶色谱法纯化。从乙醚和己烷中进行结晶。得到 (RS)-2-环丙基-7,8-二甲氧基-2H-1-苯并吡喃-5-羧酸甲酯,为白色晶体。

b1)将 2.4g (RS)-3-(1-环丙基-丙-2-炔基氧基)-4,5-二甲氧基-苯甲醛溶解于 20ml N,N-二乙基苯胺中,在氩气下加热至 200 °C 并在 200 °C 再搅拌 1 小时。于 90 °C/1 毫巴蒸除溶剂,萃取残余物: 2 × 100ml 乙醚, 2 × 100ml 1N HCl, 2 × 100ml 饱和 NaCl。粗产物分别用二氯甲烷和乙酸乙酯/己烷 5:1 通过两次硅胶色谱法纯化。得到 (RS)-2-环丙基-7,8-二甲氧基-2H-1-苯并吡喃-5-甲醛,为棕色油状物 (HPLC 96%)。

b2)在氩气下于 1 小时内滴加 48ml 吗啡在 50ml 甲苯中的溶液于冰冷的用 200ml 甲苯稀释了的 143ml 的二氢化-双-(2-甲氧基乙氧

基) 铝酸钠 (在甲苯中 3.5M) 的溶液中。然后产生的还原溶液在氢气下于 1 小时内滴加到冷却至  $-35^{\circ}\text{C}$  的在 200ml 甲苯中的 46g 的 (RS) - 2 - 环丙基 - 7, 8 - 二甲氧基 - 2H - 1 - 苯并吡喃 - 5 - 羧酸甲酯的溶液中, 混合物在  $-15^{\circ}\text{C}$  再搅拌 4 小时。通过小心地加入 40ml 3N NaOH 使反应终止并让混合物加热。萃取:  $3 \times 600\text{ml}$  冰 - 水、 $1 \times 600\text{ml}$  甲苯。色谱法: 硅胶, 己烷/乙酸乙酯 5: 1。从乙醚/己烷中结晶。得到了 (RS) - 2 - 环丙基 - 7, 8 - 二甲氧基 - 2H - 1 - 苯并吡喃 - 5 - 甲醛, 为固体。

c) 与实施例 3a) 类似, 从 (RS) - 5 - (5 - 甲酰基 - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯氧基) - 庚 - 6 - 炔酸甲酯得到了 (RS) - 4 - (5 - 甲酰基 - 7, 8 - 二甲氧基 - 2H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 基) - 丁酸甲酯。

d) 在氢气下将 1.5g (RS)-4- (5 - 甲酰基 - 7, 8 - 二甲氧基 - 2H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 基) - 丁酸甲酯溶解于 10ml 四氢呋喃中, 然后用 1ml 1N NaOH 处理并在  $20^{\circ}\text{C}$  搅拌 1.5 小时。反应混合物用 9ml 1N HCl 酸化, 用 NaCl 饱和并用  $2 \times 20\text{ml}$  乙酸乙酯萃取。粗产物在乙酸乙酯中在硅胶上进行色谱法分离并从甲苯/己烷 1: 1 中色谱分离。得到了 (RS) - 4 - (5 - 甲酰基 - 7, 8 - 二甲氧基 - 2H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 基) - 丁酸, 为白色晶体。

e) 与实施例 3a) 类似, 从 (RS) - 3, 4 - 二甲氧基 - 5 - (1 - 戊基 - 丙 - 2 - 炔基氧基) - 苯甲醛得到了 (RS) - 7, 8 - 二甲氧基 - 2 - 戊基 - 2H - 1 - 苯并吡喃 - 5 - 甲醛。

f) 与实施例 3a) 类似, 从 (RS) - 3 - (1 - 异丙基 - 丙 - 2 - 炔基氧基) - 4, 5 - 二甲氧基 - 苯甲醛得到了 (RS) - 2 - 异丙基 - 7, 8 - 二甲氧基 - 2H - 1 - 苯并吡喃 - 5 - 甲醛。

g) 与实施例 3a) 类似, 从 (RS) - 3 - (1 - 异丁基 - 丙 - 2 - 炔基氧基) - 4, 5 - 二甲氧基 - 苯甲醛得到了 (RS) - 2 - 异丁基 - 7, 8 - 二甲氧基 - 2H - 1 - 苯并吡喃 - 5 - 甲醛。

#### 实施例 4

式 III 的化合物的制备:

在氩气下将 30g (RS) - 2 - 环丙基 - 7, 8 - 二甲氧基 - 2H - 1 - 苯并吡喃 - 5 - 甲醛和 17.5g 3 - 苯胺基丙烯腈溶解于 300ml 二甲亚砜中, 冷却至 10 °C 并分批用 13.5g 叔丁基钾处理。随后, 将混合物在 10 °C 再搅拌 1 小时, 在 20 °C 搅拌 5 小时。为了处理, 将混合物倾倒入 3 升的冰/水上并萃取: 2 × 3 升乙酸乙酯, 2 × 3 升水。粗产物用己烷/乙酸乙酯 5: 1 到 2: 1 通过硅胶色谱法纯化并从己烷/乙酸乙酯中结晶。得到了 (RS) - 3 - 苯胺基 - 2 - (2 - 环丙基 - 7, 8 - 二甲氧基 - 2H - 1 - 苯并吡喃 - 5 - 基甲基) 丙烯腈, 为白色晶体, m. p. 140 °C。

#### 实施例 5

将 1.45g 盐酸胍溶解于 20ml 乙醇中, 与 1.7g 叔丁基钾搅拌 15 分钟, 然后滤过 Dicalite (一种过滤机预涂层)。滤液加到 2g (RS) - 3 - 苯胺基 - 2 - (2 - 环丙基 - 7, 8 - 二甲氧基 - 2H - 1 - 苯并吡喃 - 5 - 基 - 甲基) 丙烯腈中, 混合物回流沸腾 8 小时。在冷却时产物同时结晶出来。从 90ml 乙醇中重结晶得到 (RS) - 5 - (2 - 环丙基 - 7, 8 - 二甲氧基 - 2H - 1 - 苯并吡喃 - 5 - 基 - 甲基) - 嘧啶 - 2, 4 - 二胺, 为白色晶体, m. p. 229 °C。

#### 实施例 6

与实施例 4 和 5 类似, 从 (RS) - 4 - (5 - 甲酰基 - 7, 8 - 二甲氧基 - 2H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 基) - 丁酸得到了 (RS) - 4 - [5 - (2, 4 - 二氨基嘧啶 - 5 - 基甲基) - 7, 8 - 二甲氧基 - 2H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 基] - 丁酸, m. p. 124 °C。

#### 实施例 7

与实施例 4 和 5 类似, 从 (RS) - 7, 8 - 二甲氧基 - 2 - 戊基 - 2H - 1 - 苯并吡喃 - 5 - 甲醛得到了 (RS) - 5 - (7, 8 - 二甲氧基 - 2 - 戊基 - 2H - 1 - 苯并吡喃 - 5 - 基甲基) - 嘧啶 - 2, 4 - 二胺, m. p. 188 °C。

#### 实施例 8

与实施例 4 和 5 类似，从 2 - 异丙基 - 7, 8 - 二甲氧基 - 2H - 1 - 苯并吡喃 - 5 - 甲醛得到了 (RS) - 5 - (2 - 异丙基 - 7, 8 - 二甲氧基 - 2H - 1 - 苯并吡喃 - 5 - 基 - 甲基) - 嘧啶 - 2, 4 - 二胺, m. p. 223 °C。

#### 实施例 9

与实施例 4 和 5 类似，从 (RS) - 2 - 异丁基 - 7, 8 - 二甲氧基 - 2H - 1 - 苯并吡喃 - 5 - 甲醛得到了 (RS) - 5 - (2 - 异丁基 - 7, 8 - 二甲氧基 - 2H - 1 - 苯并吡喃 - 5 - 基 - 甲基) - 嘧啶 - 2, 4 - 二胺, m. p. 214 °C。

#### 实施例 10

与实施例 4 和 5 类似，从 4 - (5 - 甲酰基 - 8 - 甲氧基 - 2H - 1 - 苯并吡喃 - 7 - 基氧基) - 丁酸叔丁酯通过 4 - [5 - (2 - 氧基 - 3 - 苯基氧基 - 烯丙基) - 8 - 甲氧基 - 2H - 色烯 - 7 - 基氧基] - 丁酸叔丁酯得到了 4 - [5 - (2, 4 - 二氧基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 8 - 甲氧基 - 2H - 1 - 苯并吡喃 - 7 - 基氧基] - 丁酸, m. p. 250 °C。

#### 实施例 A

##### 片剂

磺胺甲基异噁唑	400mg
式 I 的化合物, 例如 4 - [5 - (2, 4 - 二氧基嘧啶 - 5 - 基甲基) - 8 - 甲氧基 - 2H - 1 - 苯并吡喃 - 7 - 基氧基] - 丁酸	80mg
PRIMOJEL (淀粉衍生物)	6mg
POVIDONE K30 (聚乙烯吡咯烷酮)	8mg
硬脂酸镁	6mg
总重量	500mg

#### 实施例 B

式 I 的化合物, 例如, 4 - [5 -

11.05.04

(2, 4 - 二氨基嘧啶 - 5 - 基甲 基) - 8 - 甲氧基 - 2H - 1 - 苯 并吡喃 - 7 - 基氧基] - 丁酸	100mg
玉米淀粉	15mg
滑石	3mg
硬脂酸镁	<u>2mg</u>
	120mg